

Ⅲ 研究分野の研究教育活動状況

【遺伝子改変動物分野】

1 研究活動

1-1 研究概要

遺伝子改変動物分野では、発生工学的手法を駆使して様々なタイプの遺伝子改変マウスを作成し、個々の遺伝子の生体内での機能を解明すると共に、ヒトの遺伝子変異に基づいたヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。平成18年度は、教員3名の他に、COE ポスドク1名（10月に革新脳科学プロジェクト研究領域の助手として採用）、博士課程大学院生4名（うち2名は学振特別研究員（DC1））、修士課程大学院生1名の総勢9名が以下の研究を行った。また、学内外と遺伝子改変マウスの作成と解析の共同研究を精力的に進めると共に、技術職員によるマウス受精卵の凍結保存や受精卵移植、体外受精などの研究支援を行っている。

1) 糖転移酵素遺伝子ノックアウト（KO）マウスを用いた糖鎖機能の解析

糖鎖の生合成の鍵となる糖転移酵素遺伝子の KO マウスを作成することにより生体内の糖鎖をリモデリングして、細胞表面の糖鎖が細胞の増殖や分化、移動などに果たす役割を明らかにする。主なものとして、 β -1,4-ガラクトース転移酵素（ β 4GalT）遺伝子群の KO マウスやシアル酸合成酵素（GNE）遺伝子点変異マウスの解析を行っている。18年度の成果としては、(1)ヒトの確定診断基準に合致する新しい IgA 腎症モデルマウスの開発（特許取得）と糖鎖異常 IgA による IgA 腎症発症機構の解析（論文発表）、(2)DNA マイクロアレイ法による IgA 腎症関連遺伝子の検索（学際科学実験センタープロジェクト研究）、(3) β 4GalT-II KO マウスにおける乳腺発達異常、(4) β 4GalT-II KO マウスの行動学的解析、(5)GNE 点変異マウスにおける筋疾患の解析などである。

2) 改良遺伝子トラップ法を用いた発生過程における遺伝子カスケードの解析

遺伝子トラップ法は ES 細胞のゲノムにランダムにトラップベクターを挿入する方法であるが、発生過程における遺伝子カスケードを担う遺伝子を効率良くトラップするために、転写因子をアデノウイルスベクターにより ES 細胞に導入して、発現の変化するトラップ遺伝子をスクリーニングする系を開発した（論文投稿中）。18年度は、この方法で単離した Wilms' tumor 1-associating protein (Wtap) と Heterochromatin Protein 1 γ (HP1 γ) 遺伝子の機能について、各々の遺伝子変異マウスを用いて解析を行った。Wtap 変異胚は発生初期に致死であり、Wtap は原腸陥入期の胚における中内胚葉の分化に必須であることを明らかにした（論文投稿中）。HP1 γ 変異マウスは不妊であり、HP1 γ は始原生殖細胞の形成と維持並びに雌雄生殖細胞の減数分裂において、重要な役割を担っていることがわかった。

3) その他の遺伝子改変マウスの作成と解析

京大理学研究科の西村先生らと共同で作成したアスパラギンエンドペプチダーゼ (AEP) KO マウスが、血球貪食症候群 (HPS) 様病態を発症することを明らかにし、発症機構の解明を行っている。また、遺伝子変異マウスを用いて、受容体型チロシンキナーゼ EphA 遺伝子群の腎臓発生における機能解析を行い、腎臓発生の分子機構を明らかにしようとしている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Zhu Y, Saito K, Murakami Y, Asano M, Iwakura Y, Seishima M. Early increase in mRNA levels of pro-inflammatory cytokines and their interactions in the mouse hippocampus after transient global ischemia. *Neurosci. Lett.* 2006; 393: 122-6.
- (2) Miura E, Fukaya M, Sato T, Sugihara K, Asano M, Yoshioka K, Watanabe M. Expression and distribution of JNK/SAPK-associated scaffold protein JSAP1 in developing and adult mouse brain. *J. Neurochem.* 2006; 97: 1431-46.
- (3) Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Sugaya T, Iwakura Y, Matsushima K, Asano M, Yokoyama H, Kaneko S. Interleukin-1 dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit. Care. Med.* 2006; 34: 2447-55.
- (4) Myint K-M, Yamamoto Y, Doi T, Kato K, Harashima A, Yonekura H, Watanabe T, Shinohara H, Takeuchi M, Tsuneyama K, Hashimoto N, Asano M, Takasawa S, Okamoto H, Yamamoto H. RAGE control of diabetic nephropathy in a mouse model: Effects of RAGE gene disruption and administration of low-molecular weight heparin. *Diabetes* 2006; 55: 2510-22.
- (5) Nishie T, Miyaishi O, Azuma H, Kameyama A, Naruse C, Hashimoto N, Yokoyama H, Narimatsu H, Wada T, Asano M. Development of immunoglobulin A nephropathy-like disease in β -1,4-galactosyltransferase-I deficient mice. *Am. J. Pathol.* 2007; 170: 447-59.
- (6) Jin D, Liu H-X, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, Shnayder NA, Yamada K, Noda M, Seike T, Fujita K, Takasawa S, Yokoyama S, Koizumi K, Shiraishi Y, Tanaka S, Hashii M, Yoshihara T, Higashida K, Islam MS, Yamada N, Hayashi K, Noguchi N, Kato I, Okamoto H, Matsushima A, Salmina A, Munesue T, Shimizu N, Mochida S, Asano M, Higashida H. CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin secretion. *Nature* 2007; 446: 41-5.
- (7) Morita Y, Araki H, Sugimoto T, Takeuchi K, Yamane T, Maeda T, Yamamoto Y, Nishi K, Asano M, Shirahama-Noda K, Nishimura M, Uzu T, Hara-Nishimura I, Koya D, Kashiwagi A, Ohkubo I. Legumain/asparaginyl endopeptidase controls extracellular matrix remodeling through the degradation of fibronectin in mouse renal proximal tubular cells. *FEBS Lett.* 2007; 581: 1417-24.

- (8) Nishie T, Miyaishi O, Azuma H, Kameyama A, Naruse C, Hashimoto N, Yokoyama H, Narimatsu H, Wada T, Asano M. Development of IgA nephropathy-like disease with high serum IgA levels and increased proportion of polymeric IgA in β -1,4-galactosyltransferase-deficient mice. In "IgA Nephropathy Today: Contrib. Nephrol." (ed. Tomino, Y.) Basel, Karger, 157: 125-28, in press.

2) 総説・資料・報告書

- (1) 浅野雅秀, 西江敏和 ミニレビュー「IgA の糖鎖不全と IgA 腎症」生化学, 印刷中

3) 学術発表 (共同研究は除く)

- (1) 安陪道代, 橋本憲佳, 宮石理, 西村いくこ, 浅野雅秀「Legumain (AEP) 遺伝子欠損マウスは血球貪食症候群様の病態を呈する」第53回日本実験動物学会, 神戸 (2006.5)
- (2) Fukusumi, Y., Naruse, C., and Asano, M. Functional analysis of Wilms' tumor 1-associating protein during early mouse embryogenesis. 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto (2006.7).
- (3) Naruse, C., Kakiuchi, D., Abe, K., Fukusumi, Y., and Asano, M. Growth retardation and impaired germ cell differentiation in Heterochromatin Proteins (HP) 1 gamma mutant mice. 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto (2006.7).
- (4) Nishie, T., Miyaishi, O., Azuma, H., Kameyama, A., Naruse, C., Hashimoto, N., Yokoyama, H., Narimatsu, H., Wada, T., and Asano, M. Development of IgA nephropathy-like disease with high serum IgA levels and increases proportion of polymeric IgA in β -1,4-galactosyltransferase-deficient mice. 11th International Symposium on IgA Nephropathy, Tokyo (2006.11).

4) 研究交流 (共同研究)

学 内

- 「トランスポーターの機能解析」(薬学部・創剤科学)
- 「Apaf-1様分子群の機能解析」(がん研・免疫炎症制御)
- 「足場タンパク質 JSAP1の機能解析」(がん研・シグナル伝達)
- 「消化器癌におけるケモカインの役割」(がん研・腫瘍遺伝学)
- 「S1P-Edg 受容体情報伝達系の解析」(医学系研究科・血管分子生理学)
- 「心筋症のモデルマウスの解析」(医学系研究科・血管分子遺伝学)
- 「IgA 腎症モデルマウスの病態解析と治療薬の薬効検定」(附属病院・血液浄化療法部)
- 「セルトリ細胞の貪食機能の解析」(医学系研究科・生体防御応答学)
- 「血球貪食症候群の解析」(医学系研究科・細胞移植学)

国 内

- 「プロテオグリカン合成酵素の解析」(神戸薬科大学・生化学)
- 「シアル酸合成酵素遺伝子変異マウスの解析」(国立七尾病院)
- 「AEP 欠損マウスの解析」(京都大学・理学研究科)
- 「HP1 γ の精子形成及び骨格形成における役割」(理化学研究所・免疫・アレルギー総合科学研究センター)
- 「脳神経系におけるガラクトース糖鎖の役割」(京都大学医学部保健学科)
- 「糖鎖異常による筋ジストロフィー発症機構の解析」(東京都老人総合研究所)
- 「皮膚細胞における EphA2 の役割」(理化学研究所・発生・再生総合科学研究センター)
- 「ガラクトース欠損による出生後致死の解析」(昭和大学医学部)
- 「骨形成における EphA 遺伝子群の解析」(慶応大学医学部)
- 「免疫・炎症における糖鎖の役割」(大阪大学医学系研究科)
- 「TLR の機能発現における AEP の役割」(東京大学医科学研究所)

海 外

- 「EphA 遺伝子群の腫瘍形成における役割」(オーストラリア・Queensland Institute for Medical Research)
- 「メラノーマ形成における EphA2 の役割」(米国・Massachusetts General Hospital)
- 「唾液腺形成における EphA2 の役割」(英国・Dental Institute, Kings College London)
- 「PEV システムにおける HP1 γ の機能」(英国・MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College)
- 「皮膚上皮細胞における EphA2 の役割」(米国・MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University)

5) 研 究 費

- (1) 浅野雅秀 (代表), 文科省科研費 特定領域研究「グライコミクス」: β 4-ガラクトース転移酵素-I 欠損による IgA 腎症発症機構の解析, 2,200千円
- (2) 浅野雅秀 (代表), 文科省科研費 特定領域研究「生殖細胞」: 生殖細胞のインプリンティングおよび減数分裂における HP1 γ の機能解明, 2,400千円
- (3) 橋本憲佳 (代表), 文科省科研費 基盤研究 C: 血球貪食症候を自然発症する新規動物モデルの開発と発症機構の解析, 1,500千円
- (4) 成瀬智恵 (代表), 文科省科研費 若手研究 B: EphA2/EphA4変異マウスを用いた腎嚢胞性疾患発症の分子メカニズムの解明, 2,000千円
- (5) 西江敏和, 学術振興会 特別研究員奨励費: IgA 腎症発症におけるガラクトース糖鎖の役割に関する研究, 900千円
- (6) 福住好恭, 学術振興会 特別研究員奨励費: 遺伝子変異マウスを用いた Wtap の選択的スプライシング制御機構の解析, 1,000千円

- (7) 浅野雅秀（分担）学長戦略経費（重点研究経費）COE 形成研究：機能性脂質による情報伝達と形態形成制御及びその異常に関する研究，500千円
- (8) 杉原一司（代表），学長戦略経費（重点研究経費）若手の萌芽的研究： β 4GalT-II KO マウス乳腺の組織学的分子生物学的解析，400千円
- (9) 浅野雅秀（分担），21世紀 COE 「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成」，総額80,340千円

6) 特 許

- (1) 発明の名称：IgA 腎症の治療薬のスクリーニング方法，発明者：浅野雅秀，宮石理，西江敏和，特許権者：金沢大学 TLO，特許第38118013号，取得年月日：平成18年6月9日
- (2) 発明の名称：GNE 遺伝子に変異を有するトランスジェニック非ヒト哺乳動物，発明者：浅野雅秀，浅賀知也，杉原一司，吉原亨，特許出願人：金沢大学，国立病院機構，特願2006-292554，出願年月日：平成18年10月27日
- (3) 発明の名称：グリコサミノグリカン糖鎖の生合成不全マウス，発明者：北川裕之，菅原一幸，浅野雅秀，杉原一司，特許出願人：科学技術振興機構，金沢大学，特願2007-034346，出願年月日：平成19年2月15日

2 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院医学系研究科修士課程：動物実験学演習（医科学専攻）

大学院自然科学研究科博士前期課程：遺伝子改変動物学（生命薬学専攻）

生命薬学演習，課題研究（生命薬学専攻）

大学院医学系研究科：基礎系教育セミナーとフロンティア医学セミナー

（初期総合カリキュラム），

先端医科学と Up-to-date セミナー（専攻共通科目），

遺伝子改変動物学特論（研究分野開設科目），

生命工学トレーニングコース（博士課程共通科目）

博士論文指導

「 β 4-ガラクトース転移酵素-II 欠損マウスにおける乳腺発達異常の解析」杉原一司

「IgA 腎症発症におけるガラクトース糖鎖の役割」西江敏和

「遺伝子変異マウスを用いた発生過程における Wtap の機能解析」福住好恭

「AEP 欠損マウスにおける血球貪食症候群様病態の解析」安陪道代

修士論文指導

「生殖細胞形成における Heterochromatin Protein 1 γ の役割」阿部可奈恵

2) 学部教育

授業科目

ヒトの遺伝子解析と動物実験（医学部，医学科分担）

3) 新規利用講習会

新規利用講習会 9回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

【ゲノム機能解析分野】

1 研究活動

1-1 研究概要

ゲノム機能解析分野では、さまざまな研究分野と係わり合う学際的な「遺伝子研究」を推進するとともに、マイクロアレイ等による網羅的な遺伝子発現解析やプロテオーム解析、バイオインフォマティクスなどの先端的な研究技術の全学的な導入支援を進めている。同時に、シロイヌナズナ、タバコ、ヒメツリガネゴケなどの陸上植物を材料に、転写因子などの重要な役割を担う遺伝子の構造と機能を明らかにすることで、葉緑体形成、病傷害応答、世代交代の進化システムなどの分子機構の解明を目標とした研究を行っている。主な研究テーマは以下の通りである。

1) 植物の各種 DNA ポリメラーゼの機能解析 (山口)

シロイヌナズナのゲノム中に、核 DNA の複製に関与すると推定される DNA ポリメラーゼ遺伝子群の他に、大腸菌 DNA ポリメラーゼ I 及びⅢのホモログ遺伝子を見だし、これら遺伝子群が未だに不明な色素体ゲノムの複製に関与する可能性について、解析を行っている。特に2個の DNA ポリメラーゼ I ホモログ遺伝子については、それぞれの欠損変異株では色素体、ミトコンドリアの両オルガネラ DNA のコピー数が減少することを見出し、さらに二重変異株の解析を進めている。

2) シロイヌナズナにおけるカルス形成機構 (山口)

根のカルス形成過程で見出した転写活性化補助因子 MBF1やその上流に位置すると考えられる転写因子 HSFA2について、その環境ストレス応答などで果たす機能解析を行っている。また、このカルス形成過程での遺伝子発現システムの転換におけるクロマチン構造変化に関わる遺伝子群について、特にヒストン脱アセチル化レベルの脱分化・カルス形成に及ぼす影響の解析を行っている。

3) 葉緑体における RNA 編集 (山口)

葉器官の進化上、特異な位置を占める小葉類であり、色素体ゲノムでの RNA 編集の頻度が既知のものに比べて際立って高いコンテリクラマゴケの色素体ゲノムの解読を終了し、現在 RNA 編集部位の解析を行っている。すでにタンパク質コード領域の3,400カ所以上の部位で C から U への RNA 編集が起きていることを見出している。これは相当する領域内の全 C 塩基の約20%に当たる。

4) 他研究室との共同研究によるマシコヒゲムシ、環境微生物、葉緑体のゲノム解析

マシコヒゲムシの cDNA 解析 (山口)

他の研究室との共同研究として、九十九湾に生息するマシコヒゲムシ（有鬚動物、細菌を

共生させ、そこから栄養分を摂取することにより、消化器官が全て退化している)の cDNA 解析を行っている。

5) 防御応答や形態形成に関わるシロイヌナズナ転写因子の機能解析 (西内)

麦類赤カビ病菌が産生するトリコテセンは、ファイトトキシンであり、宿主植物への感染過程で病原性因子として作用することが示唆されている。麦類赤カビ病菌に罹病性であるシロイヌナズナに用いて、トリコテセン応答遺伝子を同定し、逆遺伝学的な解析を行っている。トリコテセンに対する感受性を制御する複数の転写因子を同定し、現在、その分子機構について解析を進めている。トリコテセンはマイコトシキンとしても作用し、汚染された穀物は人畜の健康を脅かすことから、宿主植物における作用機構を明らかにすることにより、トリコテセン産生菌に耐性を持つ植物の作出を目指している。

6) 植物における迅速な全身的傷応答シグナル伝達機構の解明 (西内)

高等植物は傷ストレスを受けた時、傷を受けた組織で転写因子などの初期応答遺伝子が迅速な発現誘導を示すことが知られている。シロイヌナズナやタバコのエチレン応答性転写因子である ERF 遺伝子の発現が傷によって転写レベルで迅速に活性化されることを明らかにしており、さらに、その制御機構について解析を行っている。また、器官間コミュニケーションのモデル実験系として、葉と根の間でシステミックな傷応答を示す遺伝子群をマイクロアレイにより同定し、さらに詳細な発現解析やシグナル伝達機構について解析を進めている。

7) 大規模系統解析による、陸上植物の発生進化の解明 (西山)

陸上植物の進化過程を遺伝子の獲得、喪失のレベルで理解するためにゲノムワイドな系統解析を行う基盤として、陸上植物進化の初期に分岐したヒメツリガネゴケ(セン類)、イヌカタヒバ(ヒカゲノカズラ類)全ゲノムショットガンシーケンスの生データに対して BLAST 検索をおこない、重複して発見された遺伝子をアセンブルすることによって局所的なコンティグを生成し、遺伝子構造を予測するシステムを発展させ、容易に遺伝子間の系統関係を推定出来るシステムを構築した。さらにこのシステムを用い、多くの植物の発生に関与する遺伝子および分化全能性に関わる可能性があると推測される遺伝子について系統樹を作成し、系統関係を推定し、植物の進化において多くの遺伝子重複の有った遺伝子群とほとんどの生物で遺伝子数が増加しない遺伝子を認識することが出来た。また、特に維管束形成に関与する遺伝子の相同遺伝子についてヒメツリガネゴケの相同遺伝子を同定した。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Masuda, D., Ishida, M., Yamaguchi, K., Kimura, M., Yamaguchi, I., and Nishiuchi, T. Phytotoxic effects of trichothecenes on the growth and morphology of *Arabidopsis thaliana*. J. Exp. Bot. 58: 1617-1626. (2007).

- (2) Ohsato, S., Ochiai-Fukuda, T., Nishiuchi, T., Takahashi-Ando, N., Koizumi, S., Hamamoto, H., Kudo, T., Shinozaki, K., Yamaguchi, I., and Kimura, M. Transgenic inactivation of the *Fusarium* mycotoxin deoxynivalenol in rice plants as a model of cereal crops. *Plant Cell Report* 26: 531-538. (2007).
- (3) Tsuji, S., Ueda, K., Nishiyama, T., Hasebe, M., Yoshikawa, S., Konagaya, A., Nishiuchi, T., and Yamaguchi, K. The chloroplast genome from a lycophyte (microphyllphyte), *Selaginella uncinata*, has a unique inversion, transpositions and many gene losses. *J. Plant Res.* 120: 281-290 (2007)
- (4) Nakano, A., Nishiuchi, T., Suzuki, K., Fujimura, T., and Shinshi, H. Studies on transcriptional regulation of endogenous genes by ERF2 transcription factor in tobacco cells. *Plant Cell Physiol.* 47: 554-558. (2006).
- (5) Nishiuchi, T., Masuda, D., Ichimura, K., Shinozaki, K., Nakashita, H., Yoshida, S., Kimura, M., Yamaguchi, I., and Yamaguchi, K. *Fusarium* phytotoxin trichothecenes have an elicitor-like activity in *Arabidopsis thaliana*, but its activity differed significantly among their molecular species. *Molecular Plant-Microbe Interaction* 19: 512-520. (2006).
- (6) Suzuki, K., Nishiuchi, T., Itoh, M., and Shinshi, H. Elicitor-induced down-regulation of cell cycle-related genes in tobacco cells. *Plant Cell Environment* 29: 183-191. (2006).
- (7) Tatsumi, N., Baumgartner, A., Qiao, Y., Yamamoto, I. and Yamaguchi, K. Detection of *Coxiella burnetii* in market chicken eggs and mayonnaise. *Ann. New York Acad. Sci.* 1078, 502-505 (2006).

2) 総説・資料・報告書

- (1) Kimura, M., Takahashi-Ando, N., Nishiuchi, T., Ohsato, S., Tokai, T., Ochiai, N., Fujimura, M., Kudo, T., Hamamoto, H., and Yamaguchi I. Molecular biology and biotechnology for reduction of *Fusarium* mycotoxin contamination. *Pesticide Biochemistry and Physiology.* 86:117-123. (2006).
- (2) T. Nishiyama • Evolutionary developmental biology of nonflowering land plants. *Intl. J. Plant Sci.* 168: 37-47 (2007)

3) 学術発表

- (1) 和田陽介, 西内 巧, 西山智明, 山口和男: シロイヌナズナ DNA ポリメラーゼ I ホモログの機能解析, 日本植物学会第70回大会, 熊本 (H18.9)
- (2) 榎本 洸, 岡田アキ, 福森義宏, 笹山雄一, 山口和男: マシコヒゲムシの cDNA ライブラリーの作製と発現遺伝子の解析, 第77回日本動物学会年次大会, 松江 (H H18.9)
- (3) 玉置大介, 唐原一郎, 若杉達也, 西内巧, 山田恭司, 山口和男, 神阪盛一郎「シロイヌナズナにおけるリゲニン形成に対する過重力刺激の影響」 第22回宇宙利用シンポジウム, 東京, 2006.1, 口頭発表

- (4) 曾我部祐介, 中野年継, 進士秀明, 鈴木 馨, 山口和男, 西内 巧「シロイヌナズナのマクロアレイを用いた傷による初期応答遺伝子の発現解析」第45回植物生理学会年会, 筑波, 2006.3, ポスター発表
- (5) 浅野智哉, 増田大祐, 山口和男, 西内 巧「シロイヌナズナにおける防御応答の制御因子 AtNF-X1の機能解析」第45回植物生理学会年会, 筑波, 2006.3, 口頭発表
- (6) Tamaoki, D., Karahara, I., Wakasugi, T., Nishiuchi, T., Yamada, K., Yamaguchi, K. and Kamisaka, S. Effect of hypergravity on expression leveles of lignin biosynthesis-related genes in *Arabidopsis thaliana*. International Gravitational Physiology Meeting, 2006.4, ポスター発表
- (7) 玉置大介, 唐原一郎, 若杉達也, 山田恭司, 西内 巧, 山口和男, 神阪盛一郎「シロイヌナズナにおけるリグニン形成に対する過重力刺激の影響」日本植物学会第70回大会, 熊本, 2006.9, 口頭発表
- (8) 浅野智哉, 水野裕美, 山口和男, 西内 巧「シロイヌナズナの AtNFXL1は, MAPKKK 様タンパク質と相互作用し, トリコテセンによる防御応答を制御する」第29回日本分子生物学会年会, 名古屋, 2006.12, 口頭発表
- (9) T. Nishiyama, T. Tanahashi, M. Hasebe Gene phylogeny reconstruction based on whole genome shotgun sequence data. Moss2006, Berkeley, (H18.6)
- (10) K. Sakakibara, T. Nishiyama, H. Deguchi, and M. Hasebe Evolution of cytokinin biosynthesis in land plants Moss2006, Berkeley, (H18.6)
- (11) 西山智明, 棚橋貴子 他: 大規模遺伝子系統解析にもとづく陸上植物発生システムの進化 1, 日本植物学会第70回大会, 熊本 (H18.9)
- (12) 棚橋貴子, 西山智明 他: 大規模遺伝子系統解析にもとづく陸上植物発生システムの進化 2, 日本植物学会第70回大会, 熊本 (H18.9)
- (13) 西山智明, 棚橋貴子 他: 植物ホルモンとマイクロ RNA による発生制御系の進化, 日本分子生物学会2006フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, (H18.12)
- (14) 棚橋貴子, 西山智明 他: 大規模遺伝子系統解析にもとづく陸上植物発生システムの進化, 日本分子生物学会2006フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, (H18.12)
- (15) 倉田哲也, 程朝陽, 宮脇香織, 岩田美根子, 小野寺直子, 西山智明, 長谷部光泰: ヒメツリガネゴケ分化全能性制御機構解明に向けたオミクスのアプローチ, 日本分子生物学会2006フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, (H18.12)
- (16) 久保 稔, 小原真理, 小栗康子, 若月幸子, 石川雅樹, 倉田哲也, 佐藤良勝, 西山智明, 長谷部光泰: ヒメツリガネゴケの CRE-LoxP 系による条件特異的遺伝子破壊株を利用した遺伝子機能解析に向けたベクター系の開発, 日本分子生物学会2006フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, (H18.12)
- (17) 村田 隆, 棚橋貴子, 西山智明, 山口和男, 長谷部光泰: 微小管分枝に働く植物 γ チューブリン複合体構成タンパク質の遺伝子系統樹による解析, 日本分子生物学会2006フォーラム「分子生物学の未来」, 名古屋, (H18.12)

4) 研究交流（共同研究）

学 内

相 手 部 局	研 究 課 題
自然科学研究科生物科学専攻	植物小葉類葉緑体のゲノム解析
自然科学研究科生物科学専攻	有鬚動物、マシコヒゲムシの cDNA 解析
医学系研究科保健科学専攻	園芸療法を導入した元気高齢者におけるタンパク質発現の網羅的解析
自然科学研究科生物科学専攻	ヒメツリガネゴケにおける SCR ホモログの解析

国 内

相 手 機 関	研 究 課 題
石川県畜産総合センター	クローン牛の遺伝子解析
理化学研究所	植物におけるトリコセンの作用機構の解明
理化学研究所	病害応答性遺伝子の機能解析
石川県立大学	親和性いもち病菌に対するイネの抵抗性反応における包括的遺伝子発現解析
富山大学大学院地球生命環境科学専攻	シロイヌナズナの遺伝子発現に及ぼす重力変化の影響
科学技術振興機構、ERATO 長谷部分化全能性プロジェクト	インフォマティクスを用いた分化全能性研究
自然科学研究機構基礎生物学研究所	ヒメツリガネゴケのゲノム解析と他種との比較による、世代交代進化の解明
広島大学 大学院理学研究科	ヒメツリガネゴケ KNOX 遺伝子および関連遺伝子の解析

5) 研 究 費

(1) 文部科学省科学研究費：萌芽研究（新規採択）

研究代表者：山口 和男

研究課題名：小葉類葉緑体ゲノムにおける RNA エディティングの全体像とその生物情報学的解析，1,800千円

(2) 共同研究：石川県畜産総合センター

研究代表者：山口 和男

研究課題名：クローン牛の遺伝子解析，420千円

(3) 共同研究：小松電子株式会社

研究代表者：山口 和男

研究課題名：超純水製造装置からの水に対する成分評価，525千円

(4) 共同研究：ERATO 長谷部分化全能性プロジェクト

研究代表者：山口 和男

研究課題名：インフォマティクスを用いた分化全能性研究，525千円

(5) 科学研究費補助金：若手研究(B)

研究代表者：西内 巧

研究課題名「葉と根の間でのシステミックな傷応答遺伝子発現の解析」，900千円

(6) 宇宙環境利用科学委員会研究班ワーキンググループ「高等植物の生活環」

研究代表者：神阪盛一郎

研究分担者：西内 巧， 1,800千円

(7) 文部科学省科学研究費：特定領域研究「比較ゲノム」(新規採択)

研究代表者：西山 智明

研究課題名：植物の多細胞体制進化の鍵となったゲノム進化の特定，3,200千円

(8) 学長戦略経費（重点研究経費）若手の萌芽的研究（実験）

研究代表者：西山 智明

研究課題名：陸上植物の通導組織の進化の解明、400千円

6) 講習会・説明会・実習等

遺伝子研究施設

・生命工学トレーニングコース

第6回生命工学トレーニングコース(遺伝子工学基礎技術)

学内10名，学外4名（内民間企業研究者3名）

2 教育活動

1) 大学院教育

大学院自然科学研究科博士後期課程，生命科学専攻：3名

大学院自然科学研究科博士前期課程，生物科学専攻：5名

授業科目

大学院自然科学研究科（後期）：遺伝子工学，植物情報学（生命科学専攻）

大学院自然科学研究科（前期）：分子遺伝学（生物科学専攻）

修士論文指導

「シロイヌナズナにおけるストレス応答性転写因子 AtERF11の機能解析」曾我部祐介

「高等植物におけるニトリラーゼの一種 NIT4の機能」長澤憲太郎

「シロイヌナズナ DNA ポリメラーゼ I ホモログの機能解析」和田陽介

2) 学部教育

授業科目

遺伝学2（理学部，生物学科）

卒業論文指導：

「シロイヌナズナの根及び胚軸からのカルス形成過程における遺伝子発現解析」 窪田真哉

「シロイヌナズナの器官間傷応答遺伝子の発現解析」 仲川智幸

3) 教養教育

授業科目

バイオテクノロジー（総合科目，分担）

【トレーサー情報解析分野】

1 研究活動

1-1 研究概要

1) アルツハイマー病の早期診断を目的とした脳内分子イメージング剤の開発

アルツハイマー病では、記録・記憶・学習等に深く関係しているアセチルコリン神経系に顕著な変化が見られる。本研究では、アセチルコリン神経系のうち、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) やアセチルコリントランスポーター (VACHT) に着目し、これらに特異的に結合する新規化合物を発見し、短寿命シングルフォトン核種 (^{123}I) やポジトロン核種 (^{11}C , ^{18}F) で標識合成することにより、それらの部位の変化を鋭敏に捕らえることができるアルツハイマー病の早期診断薬の開発を目指している。現在までに、SPECT 用の VACHT イメージング剤として、放射性ヨウ素標識 (-)-o-iodovesamicol ((-)-oIV) を、また PET 用として [^{11}C]-OMV を開発している。

さらに、ChAT イメージング剤の開発を目指し、新規 ChAT 活性物質並びに高親和性物質の探索のための新しいスクリーニング法を開発した。現在、3000種類のカビ試料から ChAT 活性物質並びに高親和性物質を探索中である。

2) シグマ受容体をターゲットにした脳内分子イメージング剤の開発

1990年代に発見されたシグマ受容体は記憶・学習やストレスにも深く関係している。我々はアセチルコリントランスポーター (VACHT) イメージング剤の開発研究の過程で、偶然、シグマ受容体に高い親和性を有する化合物を発見し、これが従来から知られている pentazocine や DTG 等のシグマリガンドより数十倍親和性が高いことがわかった。そこで、構造活性相関を調べ、官能基の種類や導入位置を工夫し、さらに特異的親和性の高い新規化合物を発見するための研究を行っている。これまでに、SPECT 用として利用可能な構造を有する (+)-p-iodovesamicol((+)-pIV) を、また PET 用として利用可能な構造を有する (+)-p-methylvesamicol((+)-PMV) を合成している。現在、放射性ヨウ素並びにポジトロン核種である C-11で標識し、新規シグマ受容体イメージング剤としての可能性を検討している。

3) 核医学癌診断・放射線内用療法を目的とした RI 標識シグマリガンドの評価

シグマレセプターの分子機能は、未だ完全には明らかになっていないが、種々の癌において高密度に発現していることが報告されている。我々はこれまでに脳レセプターイメージングの開発を目的としてシグマレセプターへ高い親和性を有する化合物を開発しているため、その癌イメージング剤への応用を目指し、更には、 β^- 線放出核種で標識することにより放射線内用療法への可能性を検討している。

4) 癌の内用放射線治療を目的とした薬剤・新規標識法の開発

細胞殺傷性の β^- 線放出核種を用いた内用放射線治療は、副作用が少なく、一回の投与で

複数の部位に効果が期待できるといった利点を有する新しい治療法として期待されている。本分野では、腫瘍に特異的に集積する化合物（抗体など）を輸送担体として用い、 β^- 線放出核種で標識した化合物を設計、作製し、評価を行っている。

5) 天然／人工放射性核種の取り込み率測定による深海産マンガン・クラストへの星間物質蓄積率の見積もり

数億年前から最近までの間に我々の天の川銀河系で起こった超新星爆発（銀河系の中で平均1回/100年の頻度で生起）に伴って生成した Pu-244（半減期：8千万年）が今も地球（約46億年前に誕生）に流入しているか否かを確認するために、2006年度に深海産マンガン・クラストを試料として Pu-244を探索する研究を開始し、まず、深海産マンガン・クラストに Pu-244を含む星間物質がどの程度蓄積しているかを見積もるための分析と解析を行った。

太平洋のウェーク島～ジョンストン島間の海山（水深 1,551m）で採取されたマンガン・クラスト（表面 約25cm×約15cm, 厚さ 約5 cm 基盤岩（石灰岩）付き）を石油天然ガス・金属鉱物資源機構から提供してもらい、天然放射性核種 Be-10（地球大気に宇宙線が当たって生成した核種；半減期 160万年）・Th-230（海水に含まれる一次天然放射性核種 U-238から生成する核種；半減期 75,400年）・Pa-231（海水に含まれる一次天然放射性核種 U-235から生成する核種；半減期 32,760年）と人工放射性核種 Pu-239,240（核実験起源；半減期 24,110年, 6,563年）の深度分布を測定した。

Be-10の深度分布を解析した結果、今回研究対象としたマンガン・クラストの成長速度として 2.3 mm Myr^{-1} の値が得られた。また、上記諸核種のマンガン・クラスト中蓄積量を同じ海域の海底堆積物中蓄積量と同じ年代スパンで比較した結果、マンガン・クラスト表面に到達したと考えられる Be-10の0.22 %～0.44 %, Th-230の0.11 %～0.73 %, Pa-231の1.4 %～4.5 %, Pu-239,240の0.14 %がマンガン・クラストに取り込まれていることが分かった。

これらの核種は海水中の沈降粒子・懸濁粒子への収着率が非常に高いので、諸核種のマンガン・クラストへの取り込み率の値は沈降粒子・懸濁粒子のマンガン・クラストへの取り込み率を示していると思えることができる。さらに、地球に降下した星間物質のマンガン・クラストへの取り込み率は沈降粒子・懸濁粒子のそれと同じであると仮定すると、マンガン・クラストへの星間物質蓄積率は $2 \sim 800 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ Myr}^{-1}$ と見積もられる。また、地球上での Be-10の全生成率とマンガン・クラストへの Be-10取り込み率に基づいて別途推定した星間物質蓄積率は $9 \sim 90 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ Myr}^{-1}$ と見積もられ、上記の $2 \sim 800 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ Myr}^{-1}$ という見積もりの範囲内の値が得られ、マンガン・クラストの核実験の汚染が無い層に含まれる Pu-244の定量結果に基づいて、地球に流入する太陽系外物質のフラックスに関する考察が可能と考えられる。

6) 放射線安全管理研究

・放射線内部被曝の軽減化に関する研究

バイオサイエンス研究でよく使用される放射性標識化合物の放射線分解に伴う内部被ばくの危険性を標識化合物の保存条件および実験条件による分解率、分解物を調べ、その

被ばく経路を把握し、内部被ばく評価および内部被ばく軽減化の方法を研究している。

・環境保護を目的とした放射性廃液の軽減化に関する研究

環境保護の点から希釈放流や燃焼焼却により処理されている放射性液体廃液の放射性核種(RI)は固体廃棄物に変換し、保存することが望ましいと考えられる。そこで、我々は核種・化学形の違いによる各種吸着剤やR I 除去法の影響を調べることにより、液体RI から効率よくRI のみを取り除くことができる新しい吸着剤およびR I 除去法を開発するための研究を行っている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Kinuya S, Bai J, Yokoyama K, Shiba K, Mori H, Fukuoka M, Watanabe N, Shuke N, Michigishi T, Tonami N. Changes of Tc-99m Sestamibi uptake in P-glycoprotein expressing Leukaemia Cells Treated in vivo with Antisense Oligodeoxynucleotide Complementary to *mdr1* mRNA. *World J. Nucl. Med.* 2006;5(2); 115-8
- (2) Shiba K, Ogawa K, Ishiwata K, Yajima K, Mori H. Synthesis and binding affinities of methylvesamicol analogs for the acetylcholine transporter and sigma receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2006;14(4); 2620-6
- (3) Kiichi Ishiwata, Kazunori Kawamura, Kazuyoshi Yajima, QingGeLeTu, Hirofumi Mori and Kazuhiro Shiba. Evaluation of (+)-p-[11C]methylvesamicol for mapping sigma1 receptors : a comparison with [11C]SA4503. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33;543-8
- (4) Bai, J., Kinuya, S., Shiba, K., Michigishi, T. and Tonami, N. Binding with Serum Components Favorably Affects Cellular Uptake of 111In-Oligonucleotide in a Leukemia Cell Line. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. Vol. 21, No.1, 36-40
- (5) Shiba K, Kazuma Ogawa K, Kinuya S, Yajima K, Mori H. A simple and rapid radiochemical choline acetyltransferase (ChAT) assay screening test. *J. Neurosci. Meth.* 2006;157; 98-102
- (6) Kawamura K, Shiba K, Tsukada H, Nishiyama S, Mori H, Ishiwata K. Synthesis and evaluation of vesamicol analog (-)-o-[11C]methylvesamicol as a PET ligand for vesicular acetylcholine transporter. *Ann. Nucl. Med.* ; 20(6);417-24
- (7) Hanaoka H, Mukai T, Tamamura H, Mori T, Ishino S, Ogawa K, Iida Y, Doi R, Fujii N, Saji H. Development of a 111In-labeled peptide derivative targeting a chemokine receptor, CXCR4, for imaging tumors. *Nucl Med Biol.* 2006;33(4);489-94
- (8) Ogawa K, Mukai T, Arano Y, Otaka A, Ueda M, Uehara T, Magata Y, Hashimoto K, Saji H. Rhemium-186-monoaminemonoamidedithiols conjugated bisphosphonate derivatives for bone pain palliation. *Nucl Med Biol.* 2006;33(4);513-20
- (9) Ogawa K, Mukai T, Inoue Y, Ono M, Saji H. Development of a novel technetium-99m-chelate-conjugated bisphosphonate with high affinity for bone as a bone scintigraphic agent.

J Nucl Med. 2006;47(12):2042-7

- (10) Uehara T, Jin ZL, Ogawa K, Akizawa H, Hashimoto K, Nakayama M, Arano Y. Assessment of ^{186}Re chelate-conjugated bisphosphonate for the development of new radiopharmaceuticals for bones. Nucl Med Biol. 2007;34(1):79-87
- (11) Ogawa K, Mukai T, Asano D, Kawashima H, Kinuya S, Shiba K, Hashimoto K, Mori H, Saji H. Therapeutic effects for the palliation of metastatic bone pain of a rhenium-186 complex-conjugated bisphosphonate in an animal model. J Nucl Med. 2007;48(1):122-7
- (12) 井上 裕, 能村哲平, 和泉宏謙, 細谷梨沙, 横山明彦, 中西 孝: 長崎原爆被ばく試料中の極微弱Eu-152定量におけるSm蛍光X線の妨害. Proceedings of the Seventh Workshop on Environmental Radioactivity (Eds. K. Bessho and T. Miura), High Energy Accelerator Research Organization, Tsukuba, Japan 2006; 242-244.
- (13) Takamiya K., Ohtsuki T., Yuki H., Mitsugashira T., Sato N., Suzuki T., Fujita M., Shinozuka T., Kasamatsu Y., Kikunaga H., Shinohara A., Shibata S., Nakanishi T. Target preparation by the precipitation method for nuclear reactions. Applied Radiation and Isotopes 2007; 65: 32-35.

2) 総説・資料・報告

- (1) 中西 孝: 大学から高校への注文 ―水平思考型の高校化学教育―. 化学と教育, 54 (10), 530-531 (2006).
- (2) 中西 孝: エネルギーの故郷(6). あともす, No. 158 (2006年5月号).
- (3) 中西 孝: 原子核分裂の発見. あともす, No. 159 (2006年7月号).
- (4) 中西 孝: 最初の人工原子炉. あともす, No. 160 (2006年9月号).
- (5) 中西 孝: 原子炉の歴史と種類 (その1), あともす, No. 161 (2006年11月号).
- (6) 中西 孝: 原子炉の歴史と種類 (その2), あともす, No. 162 (2007年1月号).
- (7) 中西 孝: 研究用原子炉, あともす, No. 163 (2007年3月号).

3) 著 書

- (1) 中西 孝 (分担執筆): 放射化学用語辞典 (138頁), 日本放射化学会 (2006).
- (2) 森 厚文 (分担執筆): 大学等における申請書等の作成マニュアル (23-112頁), 大学等放射線施設協議会編, アドスリー (2006)

4) 学会発表

- (1) 吉本光喜, 小川数馬, 鷺山幸信, 森厚文, 天野良平, 川井恵一: ^{111}In 標識 RGD の腫瘍イメージング薬剤としての基礎的検討, 第1回日本分子イメージング学会学術集会, 京都 (2006.5)
- (2) 上原知也, 清田幸子, 石井大輔, 秋澤宏行, 小高謙一, 入江俊章, 小川数馬, 小泉 満, 荒野 泰: 骨機能のイメージングを目的とする $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識オリゴアスパラギン酸の開発.

- 第1回日本分子イメージング学会学術集会, 京都 (2006.5)
- (3) 木村寛之, 上田真史, 小川数馬, 河嶋秀和, 清野 泰, 久下裕司, 佐治英郎: [^{99m}Tc] cyclopentadienyltricarbonyl technetium A-85380誘導体の合成と評価: SPECT 用脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発, 第16回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 東京 (2006.6)
 - (4) Ogawa K, Mukai T, Kawai K, Takamura N, Hanaoka H, Hashimoto K, Saji H. Control of biodistribution of Rhenium-186-MAG3-conjugated bisphosphonate using a competitive inhibitor of protein binding. The Society of Nuclear Medicine 53th Annual Meeting. San Diego (2006.6)
 - (5) Yoshimoto M, Ogawa K, Washiyama K, Mori H, Amano R, Kawai K. The integrin $\alpha_v\beta_3$ targeting imaging and radiotherapy with radiolabeled monomeric RGD peptide The Society of Nuclear Medicine 53th Annual Meeting. San Diego (2006.6)
 - (6) Ueda M, Kimura H, Kawashima H, Ogawa K, Kiyono Y, Nishimura H, Kuge Y, Saji H. Synthesis and biological evaluation of Tc-99m-cyclopentadienyltricarbonyltechnetium-labeled A-85380 as a ligand for imaging central nicotinic acetylcholine receptors The Society of Nuclear Medicine 53th Annual Meeting. San Diego (2006.6)
 - (7) Uehara T, Kiyota S, Ishii D, Ogawa K, Akizawa H, Koizumi M, Arano Y: Mononuclear Tc-99m-chelate-conjugated oligo-aspartic acid as a new bone imaging agent The Society of Nuclear Medicine 53th Annual Meeting. San Diego (2006.6)
 - (8) 鷲山幸信, 小川数馬, 吉本光喜, 今北有美, 絹谷清剛, 三頭聡明, 川井恵一, 天野良平: ²²⁷Th-EDTMP と ²²³RaCl₂によるラットの骨髄毒性の比較検討, 第49回日本放射線影響学会, 札幌 (2006.9)
 - (9) 小川数馬, 向 高弘, 佐治英郎: 転移性骨腫瘍の内用放射線治療を目的としたレニウム-186標識薬剤の開発, 第65回日本癌学会学術総会, 横浜 (2006.9)
 - (10) 木村寛之, 上田真史, 小川数馬, 河嶋秀和, 清野 泰, 久下裕司, 佐治英郎: テクネチウム-99m (^{99m}Tc) 標識脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発に関する研究: A-85380誘導体の合成と評価, 第6回放射性医薬品・画像診断薬研究会, 京都 (2006.9)
 - (11) 柴 和弘, Nasima Akhter, 小川数馬, 寅嶋 崇, 平井宏和, 森 厚文: 脊髄小脳変性症の遺伝子治療における発現イメージングに関する基礎的研究, 第6回放射性医薬品・画像診断薬研究会, 京都 (2006.9)
 - (12) Washiyama K, Imakita Y, Ogawa K, Yoshimoto M, Amano R, Kinuya S, Mitsugashira T, Kawai K: Comparison of myelotoxicities between ²²⁷Th-EDTMP and ²²³Ra in rats. The 19th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Athens (2006.9)
 - (13) Ogawa K, Shiba K, Yoshimoto M, Akhter N, Washiyama K, Kawai K, Mori H: Evaluation of a vesamicol analog as a sigma receptor ligand for tumor imaging. 9th World

- Congress of Nuclear Medicine and Biology. Seoul (2006.10)
- (14) Akhter N, Shiba K, Ogawa K, Kinuya S, Nakajima K, Mori H: In vivo Characterization of Radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl) piperidino] cyclohexanol: A potential radioligand for mapping sigma-1 receptor. 9th World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Seoul (2006.10)
- (15) Hanaoka H, Mukai T, Asano D, Habashita S, Ogawa K, Iida Y, Endo K, Saji H: Chemical design of a radiolabeled gelatinase inhibitor peptide for the imaging of gelatinase activity in tumors. 9th World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Seoul (2006.10)
- (16) 小川数馬, 向 高弘, 荒野 泰, 小野正博, 花岡宏史, 石野誠悟, 橋本和幸, 西村 洋, 佐治英郎: Development of a rhenium-186-labeled MAG3 conjugated bisphosphonate for the palliation of metastatic bone pain based on the concept of bifunctional radiopharmaceuticals. 第46回日本核医学会総会, 鹿児島 (2006.11)
- (17) 木村寛之, 上田真史, 小川数馬, 河嶋秀和, 清野 泰, 久下裕司, 佐治英郎: A-85380誘導体を用いた^{99m}Tc 標識脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発, 第46回日本核医学会総会, 鹿児島 (2006.11)
- (18) 柴 和弘, 小川数馬, 寅嶋 崇, 平井宏和, 森 厚文: ¹²⁵I-IBF を用いた脊髄小脳変性症の遺伝子治療用発現イメージング法の開発, 第127年会 日本薬学会, 富山 (2007.3)
- (19) G. Murasawa, H. Cho, and K. Ogawa: Nonlinear Electric Reaction Arising in Dry Bone Subjected to 4-point Bending. Proceedings of 14th SPIE International Symposium Smart Structures and Materials, San Diego (2007.3)
- (20) 中嶋啓二, 笠松良崇, 佐藤 渉, 菊永英寿, 高宮幸一, 三頭聰明, 中西 孝, 大槻勤, 篠原 厚: ^{229m}Th の可視・紫外・赤外領域における脱励起光測定, 2006日本放射化学学会年会・第50回放射化学討論会, 東海 (2006.10)
- (21) 佐藤優子, 木下哲一, 横山明彦, 中西 孝: マンガン・クラストに含まれる微量 Pu 同位体の高収率分離に関する検討, 2006日本放射化学学会年会・第50回放射化学討論会, 東海 (2006.10)
- (22) 木原 忍, 西澤明子, 長南洋平, 中西 孝: 日本近海における海底堆積物中の²³⁹, ²⁴⁰Pu 蓄積量, 2006日本放射化学学会年会・第50回放射化学討論会, 東海 (2006.10)
- (23) 和泉拓朗, 中西 孝: 東部インド洋及びその周辺海域における²⁴¹Am の深度分布, 2006日本放射化学学会年会・第50回放射化学討論会, 東海 (2006.10)
- (24) 井上 裕, 能村哲平, 和泉宏謙, 細谷梨沙, 横山明彦, 中西 孝: 原爆被ばく試料中の極微弱 Eu-152定量における Sm の妨害, 2006日本放射化学学会年会・第50回放射化学討論会, 東海 (2006.10)

5) 共同研究

学 内

相 手 部 局	研 究 課 題
医学部保健学科・量子医療技術学, 医学系研究科・バイオトレーサー 診療学	核医学癌診断・放射線内用療法を目的とした RI 標識シグマ リガンドの評価
医学部保健学科・量子医療技術学	非平衡型複数 α 線放出 in vivo ジェネレーター用いた転移 性骨腫瘍治療法の開発

国 内

相 手 機 関	研 究 課 題
東京都老人総合研究所, 浜松ホト ニクス株式会社	PET用アセチルコリントランスポーターマッピング剤の開 発研究
東京都老人総合研究所, 浜松ホト ニクス株式会社	PET用シグマレセプターマッピング剤の開発研究
浜松医科大学	PET/SPECT/CT を用いた骨転移モデル動物の病態変化と RI 集積の評価
京都大学大学院薬学研究科	放射性ヨウ素標識(+)-p-iodovesamicol の早期腫瘍診断薬とし ての可能性
京都大学大学院薬学研究科	抗体の新規レニウム標識法の開発
長崎大学医歯薬学総合研究科	新規アポトーシスイメージング剤の開発
京都府立医科大学	動脈硬化治療に対する核医学的評価
山形大学工学部機会システム工学 科	外部力学的刺激による生体骨の圧電現象とそれを応用した自 己再生活性化
東北大学大学院理学研究科, 東北 大学金属材料研究所, 大阪大学大 学院理学研究科, 京都大学原子炉 実験所	Pa-231の光核分裂反応の研究
東北大学大学院理学研究科, 東北 大学金属材料研究所, 大阪大学大 学院理学研究科, 東京大学海洋研 究所	Sm-146の製造と壊変特性の研究

海外

相手機関	研究課題
Racah Institute of Physics, Hebrew University, Israel, Physics Division, Argonne National Laboratory, USA Department of Physics and Astronomy, Northwestern University, USA Department of Physics, University of Notre Dame, USA	Production and half-life measurement of ^{146}Sm

6) 研究費

- (1) 森 厚文（代表），文科省科研費 基盤研究（C）：分子イメージングによる「がん治療指針・効果予測」に関する基礎的研究，1000千円
- (2) 柴 和弘（代表），文科省科研費 基盤研究（C）：新規トランスポーターマッピング剤による「アルツハイマー病の早期診断」に関する研究，1,700千円
- (3) 小川数馬（代表），文科省科研費 若手研究（B）（継続）：新規アポトーシスイメージング剤による癌・虚血再灌流障害治療効果超早期診断法の確立，1,700 千円
- (4) 小川 数馬（代表），学長戦略経費（若手の萌芽的研究）：体内動態制御による内用放射線がん治療法の確立，400千円
- (5) 中西 孝（代表），文部科学省科学研究費（基盤B）原爆被ばく試料から分離したユーロピウムの高純度化による原爆中性子束の高精度再評価，1,100千円

2 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院医学系研究科：脳情報伝達解析学（脳医科学専攻）

トレーサー実験法，トレーサー実験法実習（初期総合プログラム）

大学院自然科学研究科（後期）：放射活性物質機能解析学，

放射活性物質情報解析学（生命科学専攻）

海洋物質動態特論（物質科学専攻）

大学院自然科学研究科（前期）：宇宙・地球化学（物質化学専攻）

放射化学ゼミナール（物質化学専攻，分担）

演習（物質化学専攻）

物質化学概論（物質化学専攻，分担）

博士論文指導

「深部地下水の地球化学特性に関する研究」，濱 克宏（社会人）

「地下水の水質形成過程の研究」，吉田 泰（社会人）

「地層及び岩盤中の核種移行メカニズムに関する研究」, 花室孝広 (社会人)

「環境試料のラジウム分析法の研究」, 上杉正樹

修士論文指導

「原爆被ばく試料に残留する極微弱 Eu-152の比放射能測定」, 井上 裕

「日本海溝と伊豆・小笠原海溝の周辺における Pu-239, 240の海底堆積物中蓄積量」,
木原 忍

「マンガン・クラストからのプルトニウムの化学分離 ―太陽系外起源 Pu-244探索の
ための基盤研究―」, 佐藤優子

「インド洋及びその周辺海域における Am-241の深度分布」, 和泉拓朗

2) 学部教育

授業科目

臨床化学特論 (医学部保健学科 分担)

放射性同位元素検査技術学演習 (医学部保健学科 分担)

放射化学2 (理学部 化学科)

放射化学実験 (理学部 化学科, 分担)

化学文献指導 (理学部 化学科)

卒業論文指導

「遺伝子治療における治療モニタリング用の遺伝子発現イメージング法の開発」

上原沙織, 村山太郎

「東部太平洋における海水柱中の^{239, 240}Pu」, 隅 貴弘

「深部花崗岩の亀裂部における壊変系列核種の放射非平衡」, 山田記大

3) 共通教育

授業科目

放射能・放射線と人間 (総合科目, 分担)

化学I (基礎科目)

化学の基礎の基礎 (テーマ別科目)

ゆったり湯学 (総合科目, 分担)

4) 新規・継続登録者安全講習会

新規登録者安全講習会 21回 (詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照)

継続登録者安全講習会 22回 (詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照)

5) RI取扱基礎講習会

RI取扱基礎講習会 (実習) 16回 (詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照)

【機器分析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

ラジカルC-C結合形成反応は種々の有機化合物を合成するうえで非常に有用な反応である。しかし、ラジカルという化学種は非常に反応性が高く、通常のイオンの反応では困難な箇所に新しく化学結合を形成できるといった利点がある反面、その反応性の高さ故に反応の制御が難しいといった問題が依然として残されている。また、現在最も広く用いられているラジカル反応剤が、毒性が強く反応後の除去が困難な有機スズ化合物であるということも大きな問題である。我々は、ラジカルC-C結合形成反応におけるこれら2つの問題点の解決を目指して、一電子還元によるラジカル発生法および一電子酸化によるラジカル発生法を用いた新規ラジカルC-C結合形成反応の開発研究を行っている。

1) 一電子還元を用いた新規ラジカル環化反応の開発

近年、ラジカル化学の分野では、有害な有機スズヒドリドに代わる新たな反応剤の開発が盛んに行なわれており、tris(trimethylsilyl)silaneをはじめとするSi-H反応剤やGe-H反応剤、P-H反応剤などが報告されている。しかし、いずれもそれぞれ長所、短所があり、有機スズ反応剤を越えるものではない。また、これら反応剤を用いる方法は、有機スズ反応剤を用いる場合と同様、アゾ化合物や過酸化物などのラジカル開始剤を必要とする。そこで我々は、有機スズヒドリドやラジカル開始剤を用いる必要のない、一電子還元によるラジカル発生法に着目し、研究を行っている。これまでに、アミンを一電子還元剤として用いる α,α,α -トリクロロアセトアミド類のラジカル環化反応を見出している。

2) 一電子酸化剤を用いた新規ラジカルC-C結合形成反応の開発

ラジカルC-C結合形成反応に用いられる一電子酸化剤として、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ やCAN(硝酸二アンモニウムセリウム)などが知られているが、中でも $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ を用いた反応に関してはこれまでに系統的な研究が行われ、天然物合成等への応用も数多く報告されている。一方、CANに関しては、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ に比べて反応性が高いが無水条件を必要とせず、取り扱いが容易であるうえ、比較的毒性が低く安価であるなど優れた特徴を有している反面、水やメタノール、アセトニトリルなどの極性溶媒には可溶であるが、有機合成によく用いられる非極性溶媒にはほとんど溶解しないといった使い勝手の悪さから、これまでその利用には大きな制限があった。そのため、CANを用いたラジカルC-C結合形成反応はいまだ実用的とは言えず、その応用もほとんど報告されていない。そこで我々は、これらの問題を解決すべく、CANの構造に着目し、水と非極性溶媒から成る2相系にて4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いれば、水中に溶解しているCe(IV)を非極性溶媒中に取り込むことができ、目的とする反応を有機相中に行うことが出来るものと考えた。また、用いる4級アンモニウム塩を光学活性なものとすれば反応の不斉化ができ、反応により生じたCe(III)を水中に

て別の酸化剤で Ce(IV)へと再酸化すれば、用いる CAN の量を触媒量へと減らすことが出来るものと考えた。現在、このようなコンセプトに基づき、研究を行なっているところである。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Ishibashi H, Haruki S, Uchiyama M, Tamura O, Matsuo J. Radical Cyclizations in 1,4-Dimethylpiperazine. *Tetrahedron Lett.* 2006; 47(35): 6263-6266.
- (2) Saito M, Matsuo J, Uchiyama M, Ishibashi H. Stereoselective Synthesis of trans-3a-Aryloctahydroindoles Using Cyclization of N-Vinyl α -(Methylthio)acetamides. *Heterocycles*, 2006; 69(1), 69-72.

2) 学術発表

- (1) 内山正彦, 春木茂紀, 松尾淳一, 石橋弘行, 田村 修: アミンのみによって促進されるトリクロロアセトアミド類の新規ラジカル環化反応, 日本プロセス化学会2006サマーシンポジウム, 京都 (2006.7)
- (2) Taniguchi T., Uchihara Y., Uchiyama M., Tamura O. and Ishibashi H. : Synthesis of Some Alkaloids Using Radical Cascade Involving Endo Selective Cyclization. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products. Kyoto (2006.7)
- (3) 春木茂紀, 内山正彦, 松尾淳一, 石橋弘行: 1, 4-ジメチルピペラジン中でのラジカル環化反応, 第32回反応と合成の進歩シンポジウム, 広島 (2006.12)

2. 教育活動

1) 学部教育

授業科目

有機化合物の扱い方を学ぶ (薬学部総合薬学科, 分担)

2) 共通教育

授業科目

化学実験 (基礎科目, 分担)

【革新脳科学プロジェクト研究領域】

1. 研究活動

1-1 研究概要

本研究グループは、21世紀 COE「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創世」の中の一プロジェクトとして立ち上げられ、2004年7月よりスタートした。このプロジェクトは、1) 脳の発生・発達に関わる遺伝子の同定及び機能解析を目的とし、モデル動物としてショウジョウバエを用いた胚期神経発生の解析、2) 遺伝子改変マウスを対象とした行動解析により、高次脳機能における種々の遺伝子の役割について解析を行っている。

1) 神経発生メカニズムの転写因子レベルでの解析（小泉）

神経発生に関わることが知られている NK2, Hunchback, Kr, ISl, Castor 等の転写因子について、軸索延長／神経ネットワーク形成過程での役割を解析している。特に同定された神経幹細胞 3-1 由来の神経細胞に着目し、由来の同じ神経が別々に分化していく過程で、様々な転写因子がどのような役割を果たすかを詳細に調べる。

2) RNAi スクリーニングによる神経発生に関わる遺伝子の同定（小泉）

本研究は医学系研究科東田陽博教授及び米国 NIH のニーレンバーグ博士との共同研究として進められている（東田，ニーレンバーグら，PNAS 101, 2004）。本研究では近年多用されるようになった RNAi 法により、ショウジョウバエ全遺伝子の mRNA を一つずつ壊し神経発生に関わる遺伝子を網羅的に探索・同定する。現在までにショウジョウバエ遺伝子約50%のスクリーニングを達成した（小泉，東田，ニーレンバーグら，PNAS 104, 2007）。これらの遺伝子についてデータベース検索等から、その遺伝子のヒトホモログの同定および機能推定を行う。これまでの解析から、スクリーニングされた遺伝子の中に精神遅滞と関連すると考えられる ATRX 等のヒト遺伝子ホモログが含まれていることが明らかとなった。また、これら神経発生に関与する遺伝子については、米国バーナム研究所の岡本秀一博士に依頼し、現在マウス培養細胞系を用いた RNAi による二次スクリーニングを始めている。さらに、浜松医科大学精神科との共同研究により、ショウジョウバエ遺伝子リストをもとに、ヒト遺伝子の解析の可能性を探っている。

3) 高次脳機能における遺伝子機能の解析（吉原）

マウス，ラット等を対象とした行動解析に関して，COE 予算等で主要な解析装置を稼働させた。現在，オープンフィールド装置や Morris 型水迷路等を用いて，一般活動性，学習・記憶，情動，運動機能，生体リズムを網羅的に評価できる状態にある。これまでに N 型糖鎖上のガラクトースを欠損させたマウスが，空間学習，運動学習障害を

呈すること、不安等の情動性が低減していること等を見いだした。また、COE プロジェクト研究である CD38 欠損マウスや遺伝子改変動物分野で維持されている複数のマウス系統に行動解析を実施し、いずれも特徴的な行動の表現型を持つことを確認している。現在、これらの表現型と遺伝子機能を繋ぐための組織学的、生化学的解析を行っている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Kuraishi T, Manaka J, Kono M, Ishii H, Yamamoto N, Koizumi K, Shiratsuchi A, Lee B.L, Higashida H. and Nakanishi Y. Identification of calreticulin as a marker for phagocytosis of apoptotic cells in Drosophila. Exp.Cell Res.2007; 313 (3): 500-10.
- (2) Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, Shnayder NA, Yamada K, Noda M, Seike T, Fujita K, Takasawa S, Yokoyama S, Koizumi K, Shiraishi Y, Tanaka S, Hashii M, Yoshihara T, Higashida K, Islam MS, Yamada N, Hayashi K, Noguchi N, Kato I, Okamoto H, Matsushima A, Salmina A, Munesue T, Shimizu N, Mochida S, Asano M, Higashida H. CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin secretion. Nature 2007;446 (7131): 41-5.
- (3) Koizumi K, Higashida H, Yoo S, Islam MS, Ivanov AI, Guo V, Pozzi P, Yu SH, Rovescalli AC, Tang D, Nirenberg M. RNA interference screen to identify genes required for Drosophila embryonic nervous system development. PNAS 2007;104 (13): 5626-31.
- (4) Hayashi K, Yoshihara T, Ichitani Y. Involvement of hippocampal metabotropic glutamate receptors in radial maze performance. Neuroreport. 2007;18(7): 719-23.

2) 学術発表

- (1) 小泉恵太
第一回 脳科学専攻・COE 合同 Research Day. 金沢 (2006 9/23)
- (2) 吉原 亨
第一回 脳科学専攻・COE 合同 Research Day. 金沢 (2006 9/23)

3) 共同研究

学 内

相 手 部 局	研 究 課 題
医学系研究科脳細胞遺伝子 がん研究所遺伝子発現研究 医学系研究科機能分子医薬学	RNAi によるショウジョウバエ遺伝子のスクリーニング ショウジョウバエ RMP 遺伝子の機能解析 ショウジョウバエ CRT 遺伝子の機能解析

国 内

相 手 部 局	研 究 課 題
浜松医科大学精神科	ヒト発達障害遺伝子の探索

海 外

相 手 部 局	研 究 課 題
NHLBI/NIH (USA) バーナム研究所 (USA)	RNAi によるショウジョウバエ遺伝子のスクリーニング マウス Neurosphere 培養系を用いた RNAi 解析

4) 研 究 費

(1) 小泉恵太 (分担)

特定領域 (公募研究) 「B 型肝炎ウイルス X 蛋白の転写修飾機能と細胞形質転換能促進」, 5,600千円

(2) 小泉恵太 (分担)

研究拠点形成費等補助金・21世紀 COE プログラム「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成」, 83600千円

5) 特 許

<特許出願>

発明の名称「GNE 遺伝子に変異を有するトランスジェニック非ヒト哺乳動物」(特願2006-292554) 発明者: 浅野雅秀・浅賀智也・杉原一司・吉原 亨, 特許出願人: 金沢大学 TLO, 出願日: 平成18年10月27日

2. 教育活動

1) 学部教育

医学部 2 年生「生理学実習」実習指導 (分担)

医学部 2 年生「成体の機能と統合」講義 (分担)

医学部 3 年生基礎配属指導 (分担)

医学部 6 年生応用基礎配属指導 (分担)

2) 平成18年度革新脳科学 COE 大学院テクニカルコース

Ⅱ センターの事業報告/12. 第 3 回革新脳科学 COE 大学院テクニカルコース (P. 12) 参照

3) 2006年度 金沢大学公開講座

「高校生の為の医学・発生生物学への招待 (講座番号0709)」(2006, 8/1,2)